FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N° 257

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie-Odile BOUSSION

Née le 16 Juillet 1941, à La Boissière-de-Montaigu (Vendée)

Présentée et soutenue publiquement le 196

EFFETS DE LA CHLORMADINONE EN ADMINISTRATION CONTINUE CHEZ LA FEMME NORMALE

Président : M. LEPAGE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie-Odile BOUSSION

Née le 16 Juillet 1941, à La Boissière-de-Montaigu (Vendée)

Présentée et soutenue publiquement le 196

EFFETS DE LA CHLORMADINONE EN ADMINISTRATION CONTINUE CHEZ LA FEMME NORMALE

Président : M. LEPAGE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1969

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
—	Huard (P.)
à titre personnel.	Cabrol (Ch.)
—	Olivier (G.)
Anatomie et Cytologie path.	Delarue (J.)
à titre personnel.	Nezelof (Ch.)
—	Orcel (L.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
—	Desgrez (P.)
—	Polonovski (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
à titre personnel.	Cartier (P.)
—	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	
à titre personnel.	Bourlière (F.)
—	Hartmann (L.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
—	Djourno (A.)
—	Dognon (A.)
à titre personnel.	Kellershohn (L.)
—	Gougerot (L.)
—	Roucayrol (J.-Cl.)

	MM.
Cancérologie expérimentale	Mathé (G.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histologie et Embryologie.	Coujard (R.)
—	Tuchmann-Duplessis (H.)
à titre personnel.	Racadot (J.)
Microbiologie	Fasquelle (R.)
Bactériologie et Virologie.	Tournier (P.)
à titre personnel.	Barbier (P.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expér. et comp.	Merklen (F.-P.)
à titre personnel.	Lœper (J.)
Pharmacologie	Boissier (J.-R.)
—	Lechat (P.)
Physiologie	Bargeton (D.)
—	Malmejac (J.)
—	Parrot (J.)
à titre personnel.	Dejours (P.)
Physiologie et biolog. appl. aux sports	Scherrer (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MEDECINE

Biologie médicale	Fauvert (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	Coury (Ch.)
Hygiène et Médecine prév.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale, Droit méd. et déontologie	Derobert (L.)
Pathologie exotique	Brumpt (L.-C.)
Pathologie médicale	Buge (A.)
—	Bricaire (H.)
—	Cornet (A.)
—	Housset (E.)
—	Laroche (Cl.)
à titre personnel.	Azerad (E.)
—	Bour (H.)

Pathologie médicale à titre personnel	
—	Brocard (H.)
—	Caroli (J.)
—	Facquet (J.)
—	Lambling (A.)
—	Launay (Cl.)
—	Payet (M.)
—	Perrault (M.)
—	Siguier (F.)
—	Worms (R.)
—	Bouvier (J.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathologie et Thér. géné.	Maurice (P.)
Thérapeutique	Lamotte (M.)
Thérapeutique appliquée	Marche (J.)

Chaires de Cliniques :

	MM.
Cliniques :	
— cardiol. (Boucicaut) ..	Lenègre (J.)
— cardiol. (Broussais) ..	Soulié (P.)
— dermatol. (Saint-Louis).	Duperrat (F.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) .	Degos (R.)
— endocrinolog. (Pitié) ..	Decourt (J.)
— malad. infect. (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
à titre personnel .	Bastin (R.)
— malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne).	Delay (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	Pichot (P.)
— malad. du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
— neurolog. (Salpêtrière) .	Garcin (R.)
à titre personnel .	Lhermitte (F.)
— neuro-psychiatrie infant. (Salpêtrière)	Michaux (L.)
— maladies du sang (Broussais)	Bernard (J.)
à titre person. (hématol.)	André (R.)
— —	Bousser (J.)
— —	Dreyfus (B.)
— médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* Péquignot (H.) - *Hôtel-Dieu :* Bariety (M.) - *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Boudin (G.); Conte (M.); Kourilsky (R.).	
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	Domart (A.)
Séméiol. méd. (Lariboisière)	Bouvrain (Y.)
— (Pitié)	Rambert (P.)
— (Rothschild).	Wolfromm (R.)
Cliniques :	
— d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	Debray (Ch.)
à titre personnel .	Giberton (A.)
Cliniques :	
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— néphrologique (Necker).	Hamburger (J.)
à titre personnel .	Richet (G.)
—	Crosnier (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades)	Royer (P.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades)	Mozziconacci (P.)
— médicale infantile et de pédiat. sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— pédiatrie (Trousseau) .	Brissaud (H.)
à titre personnel .	Lesobre (R.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	Thieffry (S.)
Hygiène et Clinique de la 1re enfance (Trousseau)	Laplane (R.)
à titre personnel .	Polonovski (Cl.)
Cliniques :	
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Brouet (G.)
à titre personnel .	Kreis (B.)
—	Meyer (A.)
— rééducation motrice ...	Grossiord (A.)
Electroradiologie	Ledoux-Lebard (M.)
—	Lefebvre (J.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
à titre personnel .	Fischgold (H.)
—	Tubiana (M.)
—	Cherigie (E.)
Cliniques :	
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Delbarre (F.)
— rhumatol. (Lariboisière).	Sèze (S. de)
— toxicologique (Fernand-Widal)	Gaultier (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Pathologie chirurgicale ...	Laurence (G.)
— ...	Kuss (R.)
— ...	N...
Path. chirur. à titre person.	Ramadier (J.)
Physiologie et path. obstét.	Morin (P.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale .	Monsaingeon (A.)

Chaires de Cliniques :

Cliniques :	
— carcinolog. (Gustave-Roussy)	Denoix (P.)
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
à titre personnel .	Bréhant (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.); Baumann (J.) - *Cochin :* Léger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— thérap. chirur. (Vaugirard)	Roux (M.)
Séméiologie et Clinique chirurg. (Broussais)	Poilleux (F.)
Séméiologie et Clinique chirurg. (Saint-Louis) ..	Debeyre (J.)
Cliniques :	
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) ...	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch)	Padovani (P.)

	MM.
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Beaujon) ..	Cauchoix (J.)
— traumat. et orthopédique (R. Poincaré)	Judet (R.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
à titre personnel.	Chigot (P.-L.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chir. thorac. (Laennec).	Mathey (J.)
à titre personnel.	Gaudart d'Allaines (Cl. de)
— chir. et gynéc. (Broca).	Huguier (J.)

	MM.
— obstétric. (Baudelocque).	Lepage (F.)
— — (Saint-Antoine).	Merger (R.)
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— neuro-chirurgie (Pitié).	David (M.)
à titre personnel.	Lebeau (J.)
— ophtalmolog. (Cochin).	Brégeat (P.)
— — (Hôtel-Dieu).	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
— stomatol. (Salpêtrière) .	Cernea (P.)
— urologique (Cochin) ..	Aboulker (P.)
— — (Necker) ..	Couvelaire (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	Gillot (Cl.)
Anatomie pathologique ...	Gouygou (Ch.)
Bactériologie	Christol (D.)
Bactériologie	Le Minor (L.)
Biochimie médicale : Cartier (P.); Gonnard (P.); Nordmann (J.).	
Chirurgie	Cerbonnet (G.)
Hématologie : Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.).	
Hygiène : Blancher (G.); Corre-Hurst (Mme L.).	
Médecine légale : Ceccal (P.); Hadengue (A.); Fournier (E.).	
Médecine générale	Aussannaire (M.)
Maladies infectieuses	Dupont (V.)
Neuro-psychiatrie	Tardieu (G.)
Pédiatrie	Rossier (A.)
Physique médicale : Coursaget (J.); Gremy (F.); Pellerin (P.).	
Physiologie : Durand (J.); Girard (Fr.); Hugelin (A.).	
Stomatologie	Chaput (Mme A.)
Pharmacologie	Schmitt (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Pathologie chirurgicale ..... M. Rudler (J.) *pr. s. ch.*

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	Moricard (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	Schwartz (D.)
Néphrologie	Maxwell (M.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.).
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.).

Conservateurs : Mme Forget (F.), Mlles Dumaitre (P.); Laurent (H.); Le Noir (G.).
Bibliothécaires : Mme Contet (J.); Mlles Durozoy (M.-F.); Roberge (D.); Le Quang Linh (G.); Reuge (M.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur LEPAGE

Professeur de Clinique Obstétricale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre reconnaissance et notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé ROBEY

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris

Il nous a accueilli avec bienveillance dans son Service et il nous a fait l'honneur de bien vouloir nous guider dans l'élaboration de notre thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J. DE BRUX

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Anatomo-Pathologiste de l'Hôpital de Boucicaut

En remerciement du très précieux concours qu'il a bien voulu apporter à l'étude anatomo-pathologique de ce travail.

A Monsieur le Docteur P. SIMON

Il nous a inspiré le sujet de notre thèse et il nous a conseillé et aidé avec grande bienveillance.

Nous tenons à lui exprimer tous nos remerciements.

A Mademoiselle ANCLA

A Mademoiselle NEISMANN

En témoignage de notre reconnaissance.

A Madame FAYOT-PETITMAIRE

Chef du Service de Gynécologie-Obstétrique
du Centre Hospitalier de Versailles

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

A NOS MAITRES EN EXTERNAT

Monsieur le Professeur DAVID

Monsieur le Professeur TURIAF

Monsieur le Professeur GERBEAUX

Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANÇON

Monsieur le Professeur LAFITTE

Monsieur le Professeur VARANGOT

Monsieur le Professeur LACOMME

Monsieur le Professeur ROBEY

Monsieur le Professeur LE LORIER

En témoignage de notre respectueuse gratitude.

INTRODUCTION

Depuis la publication initiale de PINCUS en 1955, le nombre des principes utilisés en contraception s'élève sans cesse.

En 1959, RINGOLD réalise la synthèse de la chlormadinone, progestatif actif par voie orale.

En 1964, MARTINEZ-MANAUTOU emploie ce principe en traitement séquentiel dans un but contraceptif.

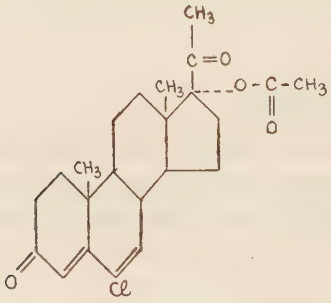
En 1965 et 1966, il se propose d'obtenir les mêmes résultats en utilisant ce progestagène administré à faible dose et de façon ininterrompue. Et en 1967, il conclut que l'administration continue d'acétate de chlormadinone fait preuve d'une réelle efficacité dans la régulation de la fécondité.

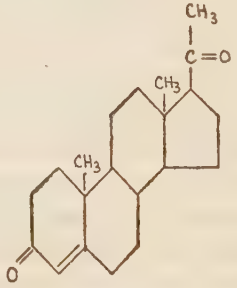
Cette méthode est évidemment *a priori* fort intéressante en raison de la faible dose de stéroïde administrée et de la simplicité de son administration.

Nous avons voulu étudier ses effets chez une trentaine de femmes suivies à la consultation de la Maternité Pinard.

CARACTERISTIQUES CHIMIQUES

La chlormadinone est l'acétate de 6 chloro-6 déhydro-17 hydroxy progestérone.





Sa structure chimique est donc très voisine de celle de la progestérone dont elle ne diffère que par l'adjonction d'une hydroxyle en 17, l'acétylation de cette fonction OH, l'introduction d'une double liaison entre C6 et C7 du cycle II, et par la substitution d'un atome de chlore en position 6.

ACTIVITE PROGESTAGENE

1) Action progestative chez l'animal

La chlormadinone est douée d'une action progestagène puissante.

CHAMBON l'a étudiée en utilisant le test de Clauberg chez la lapine castrée après le coït.

Les modifications de la muqueuse et cornes utérines obtenues en administrant le produit après la castration sont absolument identiques à celles qui ont servi à définir l'action spécifique de la progestérone.

Mais l'activité de la chlormadinone comparée à celle de la progestérone est discutable.

On trouvera ci-joint le tableau publié par CHAMBON, résumant l'activité progestagène de la chlormadinone comparée à celle de la progestérone.

Par la voie sous-cutanée, CHAMBON en déduit que la chlormadinone a une activité 15 à 30 fois supérieure à celle de la progestérone et que cette activité est proportionnelle aux doses injectées.

Or ce point est peut-être contestable. On remarquera sur ce tableau que le développement de la dentelle endométriale est appréciée par 4 croix avec une dose de 0,50 g de progestérone et par également 4 croix avec une dose de 0,075 g de chlormadinone. La différence d'activité est donc aussi bien de 1 à 8.

D'ailleurs, en étudiant comparativement l'activité de la chlormadinone et de la progestérone chez la lapine immature (principe

administré seul ou en association avec l'éthinyl-œstradiol, à des doses variables et pendant des durées d'administration plus ou moins prolongées), ROBEY et SERGENT ont observé qu'il fallait des doses de progestérone de 1,50 mg à 2 mg pour obtenir un développement typique de la muqueuse utérine et que les doses de chlormadinone nécessaires pour obtenir le même rapport était de l'ordre du 1/5e.

La chlormadinone est donc plus active que l'hormone physiologique du corps jaune, mais la différence d'activité entre les deux produits n'est peut-être pas aussi importante qu'on l'a dit.

Produits et voie d'administration	Dose quotidienne en mg, par animal	Nombre moyen d'oeufs implantés	Développement de la dentelle endométriale	Activité progestagène
Progestérone sous-cutanée	0,50 0,75 1,00 1,25 1,50 5,00	0,5 1,2 3,8 6,7 7 8,5	++++ ++++ ++++ ++++ ++++ ++++	1
Chlormadinone sous-cutanée	0,0125 0,0250 0,0500 0,0750 0,1000 0,2500	0 1,7 3,3 4,7 7 8	++ ++ à +++ +++ ++++ ++++ ++++	15 à 30
Chlormadinone buccale	0,125 0,250 0,500 0,750 1,000 2,500	0,7 2,7 3 8,3 5,7 6,3	+++ +++ à ++++ +++ à ++++ ++++ ++++ ++++	2 à 6 (pour les doses ≤ 0,75 mg)

Par contre, par la voie orale, l'activité de la chlormadinone diminue sensiblement et n'est plus guère supérieure à celle de la progestérone administrée par voie parentérale dans les mêmes conditions.

2) Action gestative chez l'animal

La chlormadinone s'est révélée apte à protéger le déroulement de la gestation de la lapine et de la rate castrée.

Chez la lapine, par voie sous-cutanée, elle jouit d'un haut pouvoir sur le maintien de la gestation, car aucun des progestatifs de synthèse dont le pouvoir gestagène a été exploré jusqu'alors, ne le dépasse.

Chez la rate, son efficacité est moindre. En sous-cutanée, elle possède à peu près la même activité que la progestérone, mais *per os,* elle est 4 à 18 fois moins efficace.

3) Action sur la muqueuse utérine chez la femme

L'action de la chlormadinone a été l'objet de divers études.

En 1962, Martinez Manautou montre qu'elle est deux fois plus active sur l'endomètre que les autres progestatifs oraux.

La même année, Dominguez constate que l'association chlormadinone-éthinyl-œstradiol constitue une médication très active sur l'endomètre.

Mais cette action est surtout nette sur le chorion, selon Genet et Guégen. Ceux-ci ont constaté que l'aspect de l'endomètre variait selon les doses (doses de 2 à 10 mg par jour, du sixième au vingt-sixième jour), mais ils ont toujours observé une dissociation entre l'aspect hypotrophique et non fonctionnel des glandes (tubes glandulaire rares, peu développés, rectilignes, de petits calibres, bordés de cellules cylindro-cubiques à noyaux le plus souvent arrondis, sans mitose) et le développement important du chorion (abondant, polymorphe, soit œdématié avec cellules d'aspect fibroblastique ou réticulé, soit à cellules globuleuses ou déciduiformes, avec quelquefois une charge glycogénique appréciable, soit hémorragique, avec cellules arrondies à noyau volumineux). Le chorion, à des degrés et avec une fréquence diverse, subit une transformation déciduiforme.

En 1967, Martinez-Manautou étudie l'action de la chlormadinone administrée à la dose quotidienne de 500 μg, et de façon continue, sur la muqueuse utérine.

Des biopsies de l'endomètre obtenues durant la seconde moitié du cycle ont montré un endomètre sécréteur ayant un aspect comparable à celui d'un endomètre d'un cycle normal, dans 30 % des

cas. Mais dans 53 % des cas, on a constaté un endomètre irrégulièrement sécréteur avec peu de sécrétions et des éléments glandulaires sous-développés. Dans 10 %, les sécrétions étaient très abondantes, et dans 7 % des cas, l'endomètre s'est révélé inactif c'est-à-dire qu'il n'y a eu aucune sécrétion.

Dans un grand nombre de cas, il semblerait exister des altérations histochimiques (diminution de l'action des déshydrogénases succiniques et lactiques, ce qui traduirait une altération probable du coefficient respiratoire de ce tissu), altérations qui pourraient avoir quelque importance dans l'explication de l'effet contraceptif de la chlormadinone.

ACTION SUR LA GLAIRE CERVICALE

La chlormadinone détermine d'importantes modifications de la glaire cervicale, tant cliniques que microscopiques (selon MARTINEZ-MANAUTOU, 1967 ; Ronald MACDONALD, 1968 ; M. ELSTEIN, 1968).

Le mucus cervical prélevé durant la phase proliférative du cycle est généralement l'objet des modifications physico-chimiques suivantes :

— son abondance diminue ;
— sa viscosité augmente avec la disparition de sa filance ;
— les éléments cellulaires augmentent ;
— la cristallisation en feuille de fougère disparaît ou est fortement modifiée ;
— la teneur en NaCl ne présente plus l'élévation typique pré-ovulatoire.

Ces modifications rendent la glaire cervicale « hostile » à la pénétration des spermatozoïdes, et cette restriction de la pénétration spermatique dans le mucus est un facteur à retenir dans la prévention de la conception.

EFFET
SUR LA MATURATION FOLLICULAIRE

Cet effet a été étudié chez l'animal et chez la femme.

I. — CHEZ L'ANIMAL

Des recherches ont été effectuées chez le sujet entier et chez le sujet hypophysectomisé dans des conditions expérimentales diverses. D'une façon générale, la chlormadinone ne bloque pas l'ovulation.

a) Chez l'animal hypophysectomisé :

Rundel et Kincl (1966) font des hypophysectomies chez des rates de 30 jours. Le premier et le deuxième jour suivant, les sujets reçoivent de la chlormadinone. Le deuxième jour, ils reçoivent aussi 10 unités d'hormone gonadotrope chorionique. Il y a ovulation dans 100 % des cas.

b) Chez l'animal entier :

Kincl (1963) injecte à des lapines de la chlormadinone (0,05 mg), puis de l'hormone gonadotrope chorionique humaine (H.C.G.). Dans tous les cas, l'ovulation a été obtenue.

Rundel et Kincl, en 1966, ont confirmé ces résultats.

Néanmoins, Robey et Sergent rapportent que la chlormadinone provoque chez la lapine un certain état réfractaire de l'ovaire

vis-à-vis de l'hormone chorionique humaine. La chlormadinone est administrée chaque jour en injection sous-cutanée à des lapines impubères isolées du mâle. Suivant les lots d'animaux, on a fait varier les doses et la durée d'administration. Puis, on a fait une première laparotomie pour vérifier l'état des ovaires dont l'un a été prélevé, on a injecté par voie intra-veineuse de l'hormone chorionique humaine, et on a pratiqué une seconde laparotomie pour constater l'état de l'ovaire restant et étudier la réponse de la gonade aux sollicitations de l'hormone chorionique.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant.

Quantité totale	Durée d'administration	Hormone chorionique	Ovaire
2-4-6 mg	8 jours	5 et 10 U L	Effet positif
1-2-3 mg	10 jours	10 U L	Effet positif
4 mg	20 jours	10 U L	Effet douteux
5 mg	20 jours	15 U L	Effet négatif blocage

L'effet positif correspond à la présence d'un ou de plusieurs follicules hémorragiques et l'effet négatif à l'absence de réaction.

Il est apparu que la chlormadinone détermine à fortes doses un certain état réfractaire de l'ovaire de la lapine vis-à-vis de l'hormone chorionique, la non-réceptivité ovarienne étant d'ailleurs très temporaire.

II. — CHEZ LA FEMME

On a étudié l'effet de la chlormadinone soit de façon indirecte en observant les modifications consécutives des éliminations de stéroïdes hormonaux, soit de façon directe en constatant l'état réel de l'ovaire par cœlioscopie. Ces diverses recherches ont fourni des résultats discordants. Il va de soi que l'examen direct est plus concluant.

a) Etude indirecte :

Guégen et Jayle, en 1965, ont administré de la chlormadinone du cinquième au vingt-cinquième jour du cycle à la dose de 2, 4 ou 10 mg chaque jour. Ils ont observé une baisse du prégnandiol urinaire dans la deuxième partie du cycle et en ont conclu qu'il y avait absence d'ovulation.

Martinez-Manautou et collaborateurs ont fait des recherches identiques en déterminant le taux du prégnandiol sur 138 échantillons d'urines prélevées dans la deuxième phase du cycle chez la femme traitée de façon continue par la chlormadinone, mais aux doses faibles de 500 µg par jour. Les dosages les ont conduits à admettre qu'avec des microdoses, il y avait ovulation dans 28,5 % des cas. L'ovulation n'est pas inhibée dans la plupart des cas, comme l'ont montré les recherches cœlioscopiques suivantes.

b) Etude directe :

Martinez-Manautou (1967) a examiné en effet des femmes traitées par 500 µg de chlormadinone administrée de façon ininterrompue, afin d'étudier la fréquence de l'ovulation.

Dans 37 cas, l'endoscopie a démontré la présence d'un corps jaune. Dans 6 cas, la morphologie des ovaires indiquait une inaction de la gonade. Dans 3 cas, ils ont constaté une action folliculaire sans formation de corps jaune. Dans 3 cas, ils ont constaté la présence de kyste de l'ovaire et, dans 1 cas seulement, il y avait un corps jaune dont l'origine était assez ancienne.

Au total, les microdoses de chlormadinone (500 µg) administrées de façon continue n'empêchent pas l'ovulation de se produire, puisqu'on peut l'observer dans les 2/3 des cas.

ACTION SUR L'HYPOPHYSE

L'étude de la sécrétion urinaire de L.H. poursuivie chez des femmes traitées par la chlormadinone en non stop et à la dose de 500 µg, montre qu'il y a eu persistance de la sécrétion dans 7 cas sur 9 (Max Elstein). Ceci donne à penser que la chlormadinone serait sans effet sur la fonction gonadotrope de l'antéhypophyse.

AUTRES EFFETS HORMONAUX

La chlormadinone ne possède aucune activité œstrogénique ou androgénique. A dose gestagène, elle est dépourvue d'effets virilisants ou féminisants sur les fœtus de lapines ou de rates.

TOXICITE

a) Toxicité aigue :

A la dose de 410 mg administrée par voie orale ou parentérale à des lapines ou à des rates, la chlormadinone ne provoque aucune mortalité.

b) Toxicité chronique :

Des doses de 0,03 et 0,01 mg/kg et par vingt-quatre heures, administrées pendant trois semaines ou par sondage gastrique, sont remarquablement tolérées ; on n'observe notamment aucune

modification de la courbe pondérale, de la formule sanguine et des tests de la coagulation, aucune perturbation rénale, pas de lésions viscérales.

EFFET TERATOGENE

Les fœtus issus de femelles traitées pendant toute la gestation par la chlormadinone n'ont montré aucune malformation, ni aucun effet virilisant ou féminisant sur le tractus génital.

OBSERVATIONS

Nous rapportons ici les résultats que nous avons observés en administrant de façon continue 500 μg par jour de chlormadinone par voie orale, chez une cinquantaine de femmes fécondes, dont 25 seulement se sont prêtées à l'ensemble des examens.

Nous avons étudié les effets de ce principe sur les cycles menstruels, la glaire cervicale, l'endomètre et les éliminations des stéroïdes sexuels.

Ces résultats sont résumés dans le tableau suivant.

I. — Incidence sur les cycles menstruels

a) *Sur 20 femmes, 5 seulement ont conservé des cycles réguliers* (obs. n^{os} 1, 4, 9, 10, 24) :

- Dans l'observation n° 1, la femme qui avant le traitement avait des cycles de 20-24 jours, conserve approximativement le même intervalle de temps entre ses cycles menstruels 27-28-23-22-19-24-24.

- Dans l'observation n° 4, la femme conserve aussi des cycles variant entre 24-28 jours comme avant tout traitement, mais elle se plaint de chute des cheveux et d'une prise de poids de 2 kg en quatre mois.

- Dans l'observation n° 9, la femme a des cycles de 28-29 jours réguliers, et la tolérance est excellente.

N° de l'Obs.	CYCLES TRAITES (1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	Tolérance	Glaire	Endomètre	Elim.urinaire du Prégnandiol
1	27	28	23	22	19	24	24		- Douleur pelvienne - Métrorragies (les 3 premiers cycles)	(7) 8ème j. filante, légèrement trouble	(6) 14ème j. Aspect oestrogénique au stade prolifératif avancé	(6) 22ème j. Prégn. 3 mg/24 h FSH < 40 US/24 h
2	32	25	13	36	29				Bonne	(1) 11ème j. Absence de glaire (4) 7ème j. glaire minime filante claire	(5) 5ème Endomètre en phase folliculinique (6) 25ème j. Aspect folliculo-lutéinique	
3	31	15	32	21	28	30	27	28	Prise de poids 8 kg en 6 mois	(5) 16ème glaire trouble	(5) 23ème j. Phase lutéale débutante	(6) 23ème j. Prégn. 3,5 mg/24 h
4	27	24	23	28					Prise de poids 3 kg en 6 mois Chute des cheveux	(4) 7ème j. glaire peu abondante légèrement trouble	(4) 7ème Endomètre hypoplasique	(4) 19ème j. Prégn. 4,5 mg/24 h FSH < 40 US/24 h
5	37		36						Métrorragie		(1) 11ème Endomètre dystrophique glandes rares	(2) 28ème Prégn. 1 mg/24 h FSH < 40 US
6	26	24	18							(1) 23ème j. glaire minime peu filante trouble	(1) 23ème Endomètre en phase lutéale avec hyperplasie glandulaire	
7	30	30	28	50	Arrêt pour métrorragies				Métrorragie		(4) 50ème j. muqueuse peu stimulée	
8	46		29	30	49				Métrorragie (les 2 premiers cycles)	(5) 12ème glaire peu abondante filante	(2) 24ème j. Aspect folliculo lutéinique	(3) 23ème j. Prégn. 1 mg FSH < 40 US
9	29	29	28								(3) 26ème Aspect folliculo lutéinique	(3) 22ème j. Prégn. 5 mg FSH < 40 US
10	27	26	27								(3) 18ème Aspect folliculo lutéinique Endomètre dystrophique	
11	28	27	33	26	30	12	Arrêt					

| | | |

- Dans l'observation n° 10, la femme qui lors des cycles témoins avait ses règles tous les 25-27 jours, conserve la même périodicité et supporte parfaitement bien le produit.

- Dans l'observation n° 24, la femme garde des cycles réguliers, tous les 29-30 jours, avec une très bonne tolérance.

b) *15 femmes avaient des cycles modifiés,* tantôt raccourcis, tantôt allongés, le plus souvent irréguliers :

- Observation n° 18 : la femme qui avait sans traitement un cycle plutôt long de 30-32 jours, voit ses règles survenir au bout de 28 jours, puis de 16 jours, et arrête son traitement devant l'apparition d'un gros ovaire droit.

- Observation n° 2 : la femme présente des cycles irréguliers de 32 jours, comme normalement, puis 25-13-36-29, mais ces modifications sont assez bien acceptées par la femme qui ne présente aucun trouble fonctionnel.

- Observation n° 3 : la femme a, sans contraceptif, un cycle régulier de 28 jours, et après prise de chlormadinone, ses règles surviennent au bout de 31 jours, puis de 15 jours et 21 jours.
  Au bout de quatre mois de traitement, on observe une régularisation du cycle 28-30-27 et 28 jours. Elle se plaint en outre d'une prise de poids de 8 kg en six mois.

- Observation n° 5 : la femme voit ses cycles s'allonger, ils passent de 30 jours (cycle témoin) à 37-36 jours, et s'accompagnent de métrorragies.

- Observation n° 6 : la femme a des cycles raccourcis : 26-24 et enfin 18 jours.

- Observation n° 7 : la femme conserve des cycles à peu près réguliers les trois premiers mois, mais présente ensuite une phase métrorragique de 50 jours, sans que l'on puisse reconnaître parmi ces métrorragies de vraies règles. Elle a présenté un syndrome dépressif au cours du premier cycle, mais qui a été rapidement jugulé.

- Observation n° 8 : la femme présente des cycles plus longs que normalement, puisque les cycles témoins sont irréguliers de 23

à 30 jours, tandis que ses cycles sous contraceptifs sont toujours irréguliers mais longs de 30 à 49 jours.
Les deux premiers cycles se sont accompagnés de petites métrorragies.

- Observation n° 11 : la femme a des cycles réguliers en début de traitement, mais qui deviennent irréguliers après cinq mois de chlormadinone « non stop » : 30 jours, 12 jours avec des règles hémorragiques persistant 12 jours et arrêt du traitement pour ménométrorragies.

- Observation n° 12 : la femme qui avait des cycles réguliers et des ménométrorragies, attribuées au stérilet qu'elle portait depuis plusieurs mois, conserve les mêmes règles abondantes et les mêmes métrorragies, ce qui la fait abandonner le traitement.

- Observation n° 13 : la femme voit ses règles s'allonger à 35-36 jours, au lieu de 28-30 jours. A aussi quelques métrorragies dans le courant du deuxième mois.

- Observation n° 15 : la femme présente une période aménorrhéique de 68 jours, qui fait bien sûr aussitôt suspecter une grossesse, mais la réaction de grossesse revient négative et les règles surviennent quelques semaines après.

- Observation n° 16 : la femme a des cycles témoins de 28 jours qui, sous traitement, s'allongent à 33-34 jours, mais ceci ne gêne guère la femme qui se plaint par contre de « jambes lourdes » et de prise de poids.

- Observation n° 19 : la femme a également des cycles un peu plus longs que normalement (28 jours), mais ses règles qui étaient antérieurement assez abondantes sont améliorées et moins abondantes.

- Observation n° 20 : la femme présente dès le début de la thérapeutique une aménorrhée de 80 jours qui s'est terminée par des règles hémorragiques, abondantes. La tolérance est médiocre : troubles de la vue, prurit vulvaire, prise de poids.

- Observation n° 22 : la femme qui avait des cycles réguliers tous les 28 jours, voit ses règles tous les 15 jours, ce qui la fait abandonner « la pilule ».

Au total, 5 femmes présentent des cycles allongés, 3 des cycles raccourcis et 7 des cycles irréguliers, dont 2 une aménorrhée de respectivement 68 jours et 80 jours.

c) *En outre, sur les 25 femmes traitées, 10 ont présenté des métrorragies au cours du traitement :*

- Chez 4 de ces femmes (obs. n°s 7, 11, 12, 22), ces métrorragies ont été suffisamment importantes pour nécessiter l'arrêt du traitement. Ces métrorragies sont survenues après plusieurs mois de traitement et ont été persistantes et souvent intenses.

- Chez les 6 autres femmes, il s'agit plutôt de petites pertes de sang, intermenstruelles, peu importantes, mais assez gênantes pour les patientes.
  C'est le cas de l'observation n° 21 : la femme, dès le premier cycle de 40 jours, présente des petites métrorragies tout au long du cycle.

- Dans l'observation n° 23, la femme a présenté une hémorragie de 3 jours à la suite d'un oubli de 1 comprimé compensé par la prise de 2 comprimés pendant deux jours. Les autres femmes sont déjà citées (obs. n°s 1, 5, 8, 13).

Au total, l'administration de chlormadinone perturbe donc le cycle dans 1/3 des cas, mais surtout elle provoque l'apparition de métrorragies chez 40 % des femmes traitées, ce qui limite son emploi dans la pratique courante.

II. — Action au niveau de la glaire cervicale

L'action de la chlormadinone sur la glaire est certainement une des plus intéressantes à étudier. Nous nous sommes contentés d'apprécier l'aspect macroscopique de la glaire cervicale aux alentours de l'intermenstruum. Notre étude porte sur 12 femmes et nous avons noté chez :

- Observation n° 1 : au 8e jour du 7e cycle sous traitement : glaire légèrement trouble.

- Observation n° 2 : au 11e jour du 1er cycle : pas de glaire. Au 7e jour du 4e cycle : glaire minime peu filante.

- Observation n° 3 : au 16e jour du cycle : glaire trouble.

- Observation n° 4 : au 7e jour du 4e cycle : glaire peu abondante, légèrement trouble.
- Observation n° 8 : au 12e jour du 5e cycle : glaire peu abondante mais filante.
- Observation n° 13 : au 11e jour du 3e cycle : glaire peu abondante mais translucide.
- Observation n° 14 : au 10e jour du 2e cycle : glaire filante et translucide.
- Observation n° 15 : au 6e jour du 3e cycle : pas de glaire.
- Observation n° 19 : au 10e jour du 5e cycle : glaire peu abondante.
- Observation n° 20 : glaire coagulée.
- Observation n° 22 : au 12e jour du 4e cycle : glaire filante, assez abondante.
- Observation n° 23 : au 11e jour du 3e cycle : glaire minime mais translucide.

Au total :

— 2 fois, l'on trouve une glaire pratiquement normale, macroscopiquement convenable ;
— 2 fois, l'on constate l'absence de glaire ;
— dans les 8 autres cas, la glaire est modifiée, peu abondante et trouble.

III. — Action au niveau de l'endomètre

Les fragments de l'endomètre prélevés à l'aide de la canule de Novak ont été fixés avec de l'aldéhyde formique ; l'étude histologique a été effectuée par DE BRUX, et pour quelques coupes par Mlle NEISMANN.

Ces prélèvements ont été effectués soit en début de cycle (4 biopsies), soit au milieu du cycle (3 biopsies), soit dans la deuxième partie du cycle (9 biopsies).

a) 4 biopsies ont été pratiquées en début de cycle :

- Observation n° 2 : 5e jour du 5e cycle, sous chlormadinone. La biopsie a ramené de petits débris de muqueuse. Les glandes sont rares, tubuleuses droites, étroites, bordées par un épithélium prismatique assez haut avec des noyaux ovoïdes en position basale. Il existe une légère pseudo-stratification. On observe de nombreuses mitoses. Le chorien est assez dense. Les vaisseaux ont une paroi mince. Donc : endomètre en phase folliculinique.

- Observation n° 4 : 7e jour du 4e cycle.
  Petits fragments constitués par des glandes tubuleuses étroites de petit calibre, bordées par un épithélium cylindrique peu élevé, avec des noyaux arrondis ou ovoïdes en position basale.
  Absence de mitose, absence de signe de sécrétion.
  Le chorion est légèrement œdémateux, avec des cellules à noyau arrondi, assez volumineux, certaines sont en mitoses.
  Endomètre modifié, présentant des glandes atrophiques et un chorion légèrement œdémateux.

- Observation n° 15 : 7e jour du 3e cycle.
  Les fragments examinés sont assez épais. On y rencontre des tubes glandulaires relativement nombreux, très trophiques, légèrement dilatés. Ils sont bordés par un épithélium d'apparence pluristratifiée, avec de-ci de-là quelques figures de mitose et une charge sécrétoire à la partie apicale des cellules. Le stroma est assez abondant, fait de cellules réticulaires. Influence œstrogénique indiscutable.

- Observation n° 5 : 11e jour du 1er cycle sous « pilule ».
  La muqueuse d'un aspect dystrophique, elle est peu épaisse.
  Les glandes sont rares, tubuleuses, droites, bordées par un épithélium cylindrique ayant tendance à la pseudo-stratification.
  Le chorion est très cellulaire avec des cellules fusiformes.
  Les vaisseaux sont petits avec une paroi mince.
  Donc : endomètre dystrophique et hypotrophique.

Au total :

— dans 2 cas, action folliculinique manifeste caractérisée par la présence de phénomène de prolifération au niveau de l'épithélium glandulaire ;

— dans les 2 autres cas, on trouve un endomètre hypoplasique traduisant une insuffisance en œstrogène ou un trouble de réceptivité.

b) 3 biopsies enfin ont été faites au milieu du cycle, en phase intermédiaire :

- Observation n° 1 : 14e jour du 6e cycle, sous traitement.
  La biopsie a ramené deux fragments de muqueuse. Ils montrèrent une muqueuse assez épaisse avec des glandes tubuleuses hyperplasiques, avec des invaginations intra-glandulaires dans la partie profonde des glandes. Le calibre des glandes est petit. L'épithélium glandulaire est haut, avec des cellules prismatiques à gros noyaux ovoïdes, en position basale. Rares mitoses. Le chorion est œdémateux. Les cellules conjonctives du chorion montrent des noyaux arrondis, entourés d'un cytoplasme peu abondant.
  Aspect traduisant un état œstrogénique, au stade prolifératif avancé.

- Observation n° 10 : 18e jour du 3e cycle.
  La préparation contient un fragment d'endomètre peuplé de glandes ovalaires et allongées ou arrondies. Les glandes sont rectilignes, présentant parfois de petites invaginations à l'intérieur de leur lumière ; elles sont bordées par un épithélium cylindro-cubique, à noyaux basaux paraissant dépourvus de figure de mitose.
  La partie apicale des cytoplasmes est vacuolisée.
  La lumière des tubes contient quelques flaques éosinophiles.
  Le stroma interstitiel est peuplé de cellules arrondies et ovalaires. Il est le siège d'une dissociation œdémateuse et hémorragique diffuse.
  Pas d'artérioles spiralées.
  C'est l'image d'un endomètre dystrophique. Il existe des signes d'action lutéale insuffisante pour la date du cycle, contrastant avec une stimulation œstrogénique qui paraît encore notable. La muqueuse n'est pas hypoplasique.

- Observation n° 18 : 18e jour du 3e cycle.
  Les fragments d'endomètre sont peu épais. Ils montrent un stroma assez dense, peuplé par des cellules fibrocytaires avec quelques petites zones d'œdème et quelques raptus hémorragiques. On y rencontre de rares tubes glandulaires, petits, réguliers, bordés d'un épithélium dont les noyaux montrent une pluristratification avec, de-ci de-là, quelques figures de mitose, et une faible charge sécrétoire à la partie apicale des cellules. C'est l'aspect d'un endomètre témoignant d'une action hormonale telle qu'on les rencontre dans les endomètres sous progestatifs de synthèse avec une image œstrogénique relativement assez importante.

Au total, l'interprétation de ces biopsies en phase intermédiaire est délicate ; il semble cependant qu'il existe un endomètre de morphologie normale, mais avec un léger retard de maturation de l'endomètre.

c) 9 prélèvements ont été pratiqués dans la seconde partie du cycle :

- Observation n° 2 : B.E. au 25e jour du 6e cycle sous traitement. Petits fragments d'endomètre contenant des glandes allongées et un peu sinueuses qui présentent des ébauches d'épines conjonctives. Les tubes glandulaires sont bordés par un épithélium cylindrique, unistratifié à noyaux arrondis, basaux, sans mitoses. La lumière des tubes contient de petites plages éosinophiles. La stroma est peuplé de cellules rondes et réticulaires. Il présente des plaques hémorragiques. Les artérioles spiralées ne sont pas différenciées.
  Aspect folliculo-lutéinique pratiquement normal avec un léger déséquilibre au profit des œstrogènes.

- Observation n° 3 : 23e jour du 5e cycle.
  Fragment de muqueuse assez épaisse. Les glandes sont larges, tubuleuses, déprimées par de rares épines conjonctives. Certaines contiennent une sécrétion épaisse fortement éosinophile prenant le P.A.S. La plupart des glandes sont bordées par un épithélium prismatique haut dont les noyaux ovoïdes sont en situation moyenne. Il existe des vacuoles claires infra-nucléaires dans la plupart des cellules. On ne remarque pas de mitose. Le chorion est œdémateux avec de nombreuses zones de suffusions hémorragiques. Les artérioles spiralées ont une paroi peu épaisse et ne remontent pas en surface.
  Muqueuse congestive en phase lutéale débutante.

- Observation n° 6 : 23e jour du 1er cycle sous « pilule ».
  Fragment d'endomètre assez épais. Les glandes sont nombreuses, larges, déprimées par quelques épines conjonctives.
  L'épithélium qui les borde est cylindrique, haut, avec des noyaux ovoïdes en situation basse. Les cellules sont parfois plus volumineuses avec un cytoplasme clair et un noyau arrondi, basal, reflétant une imprégnation lutéale plus marquée. Il existe dans la moitié des glandes environ, une sécrétion épaisse, le chorion est légèrement œdémateux avec des artérioles spiralées. L'endomètre présente un aspect folliculo-lutéinique avec une hyperplasie glandulaire simple.

- Observation n° 7 : 50e jour d'un cycle de 51 jours, avec métrorragie. Le prélèvement ramène un minuscule fragment tissulaire très dissocié.

Celui-ci est constitué par un stroma qui apparaît dense, fibroplastique. Il contient quelques récessus glandulaires bordés par un épithélium cylindrique dépourvu de figure de mitose. La muqueuse paraît peu stimulée, endomètre atrophique.

- Observation n° 8 : 24e jour du 2e cycle.
  Fragment d'endomètre peu épais.
  Son stroma est cependant assez œdémateux.
  Les tubes glandulaires sont relativement nombreux, légèrement dilatés, réguliers. On note une charge sécrétoire assez importante à la partie apicale des cellules, en voie d'excrétion dans la lumière. A certains endroits, on note des invaginations dans les tubes. On rencontre quelques rares artérioles faiblement différenciées.
  Ce n'est pas l'aspect d'un endomètre sous progestatif de synthèse, l'aspect de cette biopsie est plus proche de la réalité : aspect folliculo-lutéinique, correspondant au point de vue lutéale à un 16e ou 18e jour du cycle.

- Observation n° 9 : 26e jour du 3e cycle.
  Les fragments d'endomètre sont minces.
  Le stroma est dense. Les tubes glandulaires sont relativement nombreux, légèrement dilatés bien que de petite taille, avec des épines conjonctives, plus ébauchées que bien constituées, mais une charge sécrétoire moyenne à la partie apicale des cellules.
  L'endomètre est peu hypotrophique. Aspect folliculo-lutéinique correspondant à un 20e-22e jour du cycle au point de vue lutéal.

- Observation n° 13 : 23e jour du 2e cycle.
  Les fragments d'endomètre examinés sont relativement épais. Ils sont constitués par des tubes glandulaires nombreux, dilatés, réguliers, bordés d'un épithélium très trophique avec des figures de mitose assez nombreuses et une charge sécrétoire de bonne qualité à la partie basale et surtout apicale des cellules. Le stroma est œdémateux. Les artérioles spiralées ont une différenciation nette.
  Donc : aspect d'un endomètre qui témoigne d'une trophicité très marquée. Il montre un déséquilibre hormonal avec une simulation œstrogénique, induisant des mitoses, et une action lutéale correspondant approximativement à un 20e jour du cycle.

- Observation n° 21 : 31e jour du 2e cycle, sous traitement (cycle de 40 jours).
  Les fragments examinés sont peu épais. Ils montrent dans un stroma dense, des tubes glandulaires assez nombreux, réguliers, parfois légèrement dilatés, bordés d'un épithélium d'une assez bonne trophicité ne présentant pas de figures de mitose et avec au pôle apical des cellules, une charge sécrétoire moyenne.

Aspect assez voisin du cycle fonctionnel, mais correspondant à un 20e jour du cycle au point de vue lutéal.

- Observation n° 20 : Biopsie pratiquée en fin de période aménorrhéique (70e jour). La préparation contient un petit lambeau de muqueuse dilacérée. Celui-ci contient des tubes glandulaires arrondis ou ovalaires, de petite taille, avec des épines conjonctives. Ils sont bordés par un épithélium cylindrique. Les noyaux sont assez denses, mais quiescents. Il existe du glycogène en assez grande quantité. Le stroma cytogène, peu abondant, est peuplé de cellules ovalaires et fibroblastiques.
  Au total, il s'agit d'un endomètre d'aspect hypotrophique qui paraît actuellement peu stimulé, mais présentant une action lutéale correspondant à un 22e jour du cycle.

En conclusion, sur ces 9 prélèvements faits dans la seconde moitié du cycle, on constate que, dans 6 cas, l'endomètre présente un aspect folliculo-lutéinique satisfaisant avec une bonne trophicité et une imprégnation lutéale manifeste, quoique souvent légèrement inférieure à la normale :

— dans 2 cas, l'on trouve un endomètre hypotrophique ;

— dans un seul cas, l'endomètre est hyperplasique.

IV. — Incidence sur l'élimination hormonale

Le taux de prégnandiol a été dosé dans les urines sur 11 échantillons prélevés pendant la deuxième phase des différents cycles du traitement.

Dans 6 observations, le taux du prégnandiol a été inférieur à 1,6 mg.

Dans 5 observations, il a été supérieur à 3 mg et a même atteint 5 mg dans l'observation n° 9.

Dans la mesure où le taux de prégnandiol reflète l'activité d'un follicule transformé en corps jaune, l'on peut en inférer que la chlormadinone n'a pas entraîné le blocage de l'ovulation dans la moitié des cas.

L'administration continue de microdose de chlormadinone ne provoque donc pas de blocage régulier de l'ovulation. Il n'empêche pas l'ovulation de se produire.

Quant au taux de F.S.H., nous n'avons pu, faute d'animaux de laboratoire en quantité suffisante, obtenir des résultats très précis. Nous pouvons seulement rapporter que le taux de F.S.H. a été inférieur à 40 U.S., chez tous les sujets, sauf un. Dans ce dernier cas, le taux de F.S.H. était très augmenté, entre 150 et 200 U.S.

	Jour du cycle où le dosage a été effectué	Taux inférieurs à 3 mg/24 h	Taux supérieurs à 3 mg/24 h	Taux de FSH
Observation 1 Cycle de 24 j.	22è		3 mg/24 h	< 40 US
Observation 3 Cycle de 30 j.	23è		3,5 mg	< 40 US
Observation 4 Cycle de 28 j.	19è		4,5 mg	< 40 US
Observation 5 Cycle de 36 j.	28è	1 mg		< 40 US
Observation 8 Cycle de 30 j.	23è	1 mg		< 40 US
Observation 9 Cycle de 28 j.	22è		5 mg	< 40 US
Observation 15 Aménorrhée de 68 jours	45è	0,88 mg		
Observation 16 Cycle de 34 j.	23è	1,6 mg		+ 150 US - 200 US
Observation 19 Cycle de 35 j.	23è		4 mg	< 40 US
Observation 20 Aménorrhée de 80 jours	72è	1 mg		< 40 US
Observation 24	23è	1,5 mg		< 40 US

V. — Frottis vaginaux

Quant aux frottis vaginaux faits tous les cinq jours, au cours du cycle, ils montrent d'une manière générale une stimulation œstrogénique assez peu élevée. En fait, ces résultats sont de peu de valeur.

VI. — Tolérance

La chlormadinone, administrée à la dose de 500 µg par jour de façon continue, est dans l'ensemble très bien supportée.

a) Troubles digestifs :

Les nausées, si fréquemment rencontrées sous les œstroprogestatifs de synthèse, sont rares ici, puisqu'une seule femme s'en est plainte, mais de façon suffisamment persistante et désagréable pour entraîner l'arrêt du traitement.

b) Troubles vasculaires :

Une seule patiente a fait état de céphalée et d'une sensation de lourdeur dans les membres inférieurs.

c) Poids :

Quatre femmes sur 25 ont pris du poids :
— l'une a pris 8 kg en six mois ;
— l'autre, 3 kg en six mois ;
— la troisième note une prise de 1 kg en six semaines ;
— la quatrième enfin, n'a pas précisé l'importance de sa prise de poids.

d) Troubles capillaires :

Une femme se plaint de chute de cheveux.

e) Examens complémentaires :

Ils ont été faits pour tester la tolérance de l'organisme à la chlormadinone :

— numération-formule sanguine ;
— vitesse de sédimentation ;
— temps de saignement et de coagulation ;
— taux de prothrombine ;
— transaminases.

Tous les résultats se sont situés dans les limites de la normale, sauf les transaminases dont les taux se sont révélés deux fois nettement supérieurs à la moyenne, ce qui traduirait donc une petite perturbation hépatique, mais l'absence d'examens antérieurs ne nous permet pas de la rapporter de façon certaine à l'administration continue de chlormadinone.

f) Efficacité :

Pendant les 90 cycles observés, il y eut une grossesse :

- Mme J... était sous chlormadinone (500 μg) depuis deux mois et demi, lorsqu'une biopsie de l'endomètre, faite en fin de cycle, a révélé des villosités placentaires très jeunes : « Fragments d'une caduque typique et quelques villosités placentaires jeunes avec un axe mésenchymateux, contenant de nombreux capillaires périphériques avec des érythroblastes, bordée par une double couche syncitio-cytotrophoblastique. Nombreux amas trophoblastiques s'insinuant dans la caduque.

Au total... fragment de placenta jeune.

La réaction immunologique de grossesse faite dix jours plus tard a été positive, les signes cliniques de grossesse sont devenus manifestes. La malade a fait ultérieurement une fausse-couche provoquée.

CONCLUSION

Vingt-cinq femmes ont reçu chaque jour 500 μg de chlormadinone (acétate de 6 chloro-6 déhydro-17 hydroxyprogestérone) par voie orale de façon continue. Pendant 90 cycles, on a étudié l'incidence de ce principe sur les glaires cervicales, la muqueuse utérine, l'élimination du prégnandiol urinaire et le cycle menstruel.

Les glaires cervicales ont été peu abondantes et troubles dans la plupart des cas.

La muqueuse utérine a présenté des réactions diverses, mais on a presque toujours constaté dans la deuxième partie du cycle un aspect folliculo-lutéinique satisfaisant avec une bonne trophicité.

L'élimination du prégnandiol urinaire dans la deuxième partie du cycle a été égale ou supérieure à 3 mg dans la moitié des dosages effectués, donnant à penser qu'il y avait ovulation dans la mesure où l'élévation de la prégnandiolurie reflète l'existence d'un corps jaune fonctionnel.

Mais le fait important reste que 40 % des sujets ont présenté des métrorragies au cours du cycle — ce qui limite l'emploi de la chlormadinone en administration continue — et qu'il y a eu en outre un cas de grossesse au cours des 90 cycles observés.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
LEPAGE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

CHAMBON (Y.). — Action progestogène de la delta 6, 6 chloro 17 alpha acétoxy progestérone chez la lapine et la rate castrée. (*Ann. Endocrin.*, 1965, **26**, 327.)

CLAVIER (Cl.). — Effet ovarien de l'acétate de noréthistérone. (*Thèse*, Paris, 1968.)

DOMINGUEZ (H.), SIMOWITZ (F.) et GREENBIATT (R.B.). — Essai clinique d'une nouvelle progestérone de synthèse, active par voie orale : la chlormadinone. (*Am. J. Obst. Gyn.*, 1962, **84**, 1478.)

DUMONT (M.). — Un nouveau gestagène : la chlormadinone. (*Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 1965, **17**, 457.)

— Utilisation de la chlormadinone en gynécologie. (*Rev. Franç. Gyn. Obst.*, 1966, **61**, 167.)

ELSTEIN (M.). — Cervical mucus changes and urinary hormone excretion patterns in chlormadinone acetate treated patients. (*Table Ronde sur l'Acétate de Chlormadinone*, Cambridge, septembre 1968.)

GENET (Ph.) et GUÉGEN (J.). — Aspects morphologiques de l'endomètre après administration isolée ou combinée de chlormadinone, d'éthynil-œstradiol ou du 3 méthyl-éther de l'éthynil-œstradiol. (*Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst.*, 1964, **16**, 393.)

GUÉGEN (J.) et JAYLE (M.F.). — Premiers résultats de l'étude comparative de l'élimination de stéroïdes urinaires après administration de chlormadinone, d'éthinyl-œstradiol et de 3 méthyl-éther de l'éthynil-œstradiol. (*Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 1964, **16**, 392.)

HERRMANN (U.). — Action gestagène du 6 chloro-acétoxy-progestérone. (*Gynaecologia*, 1963, **155**, 87.)

KINCL (F.A.). — Notiz ueber den Mechanismus der antiovulation mit 6 chloro Δ 6 17 α acetoxy progesteron in Kaninchen. (*Endokrinologie*, 1963, 67.)

MACDONALD (R.). — British experience with chlormadinone acetate and its effects on the cervical mucus. (*Table Ronde sur l'Acétate de Chlormadinone*, Cambridge, septembre 1968.)

MARTINEZ-MANAUTOU (J.). — Progestérone quotidienne pour contraception : une étude clinique. (*Brit. Med. J.*, 1967, 2, 730.)

— *Fifth World Congress on Fert. and Ster.*, Stockholm, 1966.

MARTINEZ-MANAUTOU (J.), GINER-VELASQUEZ (J.), AZNAR-RAMOS (R.), LOZANO-BALDERAS (M.) et RUDEL (W.H.). — Continuous administration of 500 μg of chlormadinone acetate as a method of regulating fertility without inhibiting ovulation. (*Proceeding of the Eighth International Conference of the International Planned Parenthood Federation*, Santiago, Chile, 1967.)

MARTINEZ-MANAUTOU (J.), GINER-VELASQUEZ (J.), CORTES-GALLEGOS (V.), CASASOLA (J.), AZNAR (R.) et RUDEL (H.W.). — *In Proceeding of the 6th Pan-American Congress of Endocrinologie*, Mexico City, 1965.

MARTINEZ-MANAUTOU (J.) et GOLDZIEHER (J.W.). — Human endometrial activity of several new derivates of 17 acetoxy progesterone. (*Fertility and Sterility*, 1967, 169.)

RAVINA (J.H.). — Essai clinique d'un nouveau progestatif de synthèse : la chlormadinone. (*Presse Médicale*, 1966, **74**, 13.)

ROBEY (H.), HERVÉ (R.) et SERGENT (P.). — Analyse immuno-électrophorétique du mucus cervical. Recherche d'un test d'ovulation. (*Gyn. et Obst.*, 1965, **64**, 347.)

ROBEY (M.), HERVÉ (R.), BRUX (J. DE) et SERGENT (P.). — Action de l'acétate de noréthistérone sur la muqueuse utérine. (*Gyn. Obst.*, 1968, **67**, 425.)

RONNÉ (G.). — A propos d'un essai d'étude des actions de la chlormadinone. (*Thèse*, Paris, 1965.)

RUNDEL (H.W.) et KINCL (F.A.). — The biology of antifertility steroids. (*Acta Endocrinol.*, 1966, **7**.)

VITSE (M.) et SILBERBERG (L.). — Expérimentation clinique de l'acétate de chlormadinone en gynécologie et obstétrique. (*Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 1967, **19**, 113.)

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV[e]